

Gewichtsreduktion
und Glukoseintoleranz
bei
Adipositas

E. Baumhoff

Düsseldorf 1977

EINE VERLAUFSSTUDIE ÜBER 5 JAHRE

AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK
UND DER KLINISCHEN ABTEILUNG
DES DIABETES-FORSCHUNGSINSTITUTES
DER UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

GEWICHTSREDUKTION
UND GLUKOSEINTOLERANZ
BEI ADIPOSITAS

Eine Verlaufsstudie über 5 Jahre

DISSERTATION

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin.
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Erika Baumhoff

1977



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

Der Dekan H. SCHADEWALDT
gez.: Prof. Dr. ~~G.A. v. HARNACK~~

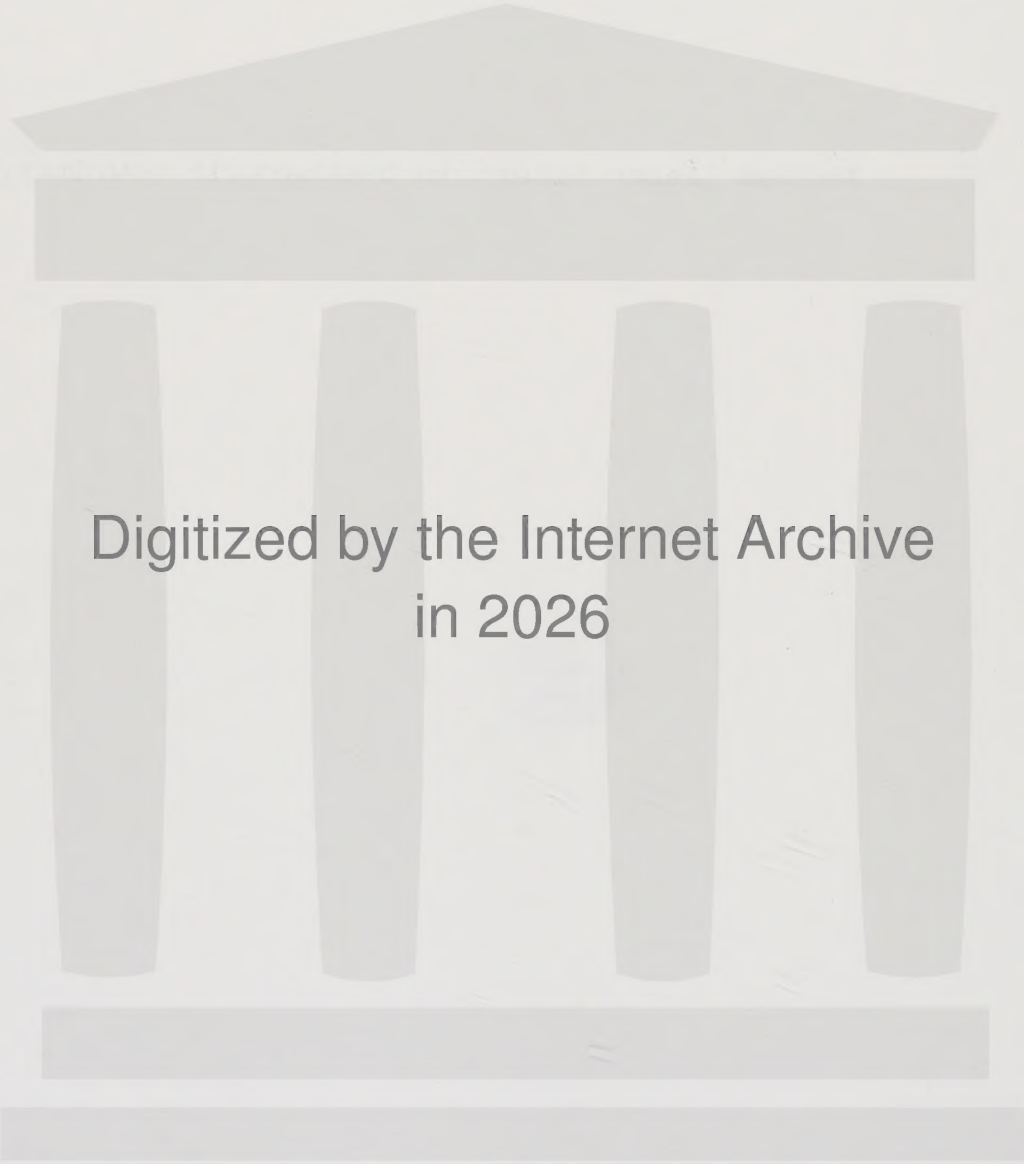
I. Berichterstatter
gez.: Prof. Dr. F.A. GRIES

II. Berichterstatter
gez.: Prof. Dr.

H. Zimmermann



Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548220_0040

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
A) Einleitung.....	1
B) Material und Methoden.....	2
1. Patientengut.....	2
2. Glukosetoleranztest.....	2
3. Bestimmung des Körpergewichtes.....	4
4. Bewertung der familiären Diabetesbelastung	5
5. Statistik.....	5
C) Ergebnisse.....	7
1. Veränderungen der Glukosetoleranz.....	7
2. Korrelation zwischen Veränderungen des Körpergewichtes und der Glukosetoleranz..	9
3. Einfluß des initialen Übergewichts.....	11
4. Einfluß des Lebensalters.....	11
5. Einfluß der familiären Diabetesbelastung.	15
D) Diskussion.....	16
1. Methode der Glukosetoleranzbestimmung....	16
2. Diskussion der Ergebnisse.....	17
E) Zusammenfassung.....	22
F) Literaturverzeichnis.....	23

A) E I N L E I T U N G

Bereits 1875 wies BOUCHARDAT auf die Beziehungen zwischen Fettsucht und Diabetes mellitus hin. Im Laufe der Jahre wurde in zahlreichen Arbeiten das vermehrte Auftreten von Störungen der Kohlenhydrattoleranz bei Fettleibigkeit beschrieben (JOSLIN 1921, PAULLIN u. SAULS 1922, JOHN 1929). Während ALLISON 1927 und OGILVIE 1935 als maßgeblichen Faktor für eine Glukosetoleranzstörung die Dauer des Übergewichtes herausstellten, sah JOSLIN das Ausmaß der Fettsucht als entscheidend für eine Glukosetoleranzstörung an. Seitdem ist es eine allgemein anerkannte Tatsache, daß bei Übergewichtigen Patienten mit einem subklinischen Diabetes mellitus bei Bestehenbleiben der Fettsucht schließlich eine weitere Verschlechterung der Glukosetoleranz eintritt, und es zur Entwicklung eines manifesten Diabetes mellitus kommen kann.

Andererseits konnten schon 1939 NEWBURGH und CONN den positiven Einfluß der Gewichtsreduktion auf eine gestörte Glukosetoleranz bei adipösen Patienten nachweisen. Langzeituntersuchungen über das zur dauerhaften Verbesserung der Glukosetoleranz erforderliche Ausmaß einer Gewichtsreduktion wurden allerdings ausgesprochen selten durchgeführt. Ebenso liegen keine Verlaufsstudien zur zeitlichen Entwicklung einer gestörten Glukosetoleranz bei Adipositas vor.

Um Aussagen über die Prognose eines latenten Diabetes mellitus bei Adipositas und den therapeutischen Effekt einer Gewichtsreduktion machen zu können, führten wir an einem Kollektiv übergewichtiger Patienten mit subklinischem Diabetes mellitus eine Verlaufsstudie über 5 Jahre durch.

B) M A T E R I A L U N D M E T H O D E N

1. Patientengut

Von den Übergewichtigen Patienten der Stoffwechselambulanz der 2. Medizinischen Universitätsklinik Düsseldorf wurden 70 exzessiv adipöse Patienten mit subklinischem Diabetes mellitus für die Verlaufsstudie herangezogen. Patienten mit einem klinisch manifesten Diabetes mellitus waren ausgeschlossen. Das Patientenkollektiv bestand aus 17 Männern und 53 Frauen im Alter von durchschnittlich 45 Jahren.

Die klinischen Daten des Patientengutes sind der Tabelle 1 zu entnehmen. Entsprechend dem Vorgehen in der Übergewichtigenambulanz wurde nach Bestimmung der Körpermaße und der Glukosetoleranz eine eingehende Diätberatung durchgeführt. Die Patienten wurden aufgefordert, eine 1000 Kalorien-Mischkost-Diät einzuhalten, ein Ernährungsprotokoll zu führen, und sich in monatlichen Abständen in unserer Sprechstunde vorzustellen (33). Der dadurch erzielte Gewichtsverlust war variabel.

Etwa 5 Jahre nach der Erstuntersuchung wurden das Körpergewicht und die Glukosetoleranz kontrolliert. Zu dieser Zeit war das Gewicht der Patienten konstant.

2. Glukosetoleranztest

Zur Bestimmung der Kohlenhydrattoleranz wurde eine perorale Belastung mit 100 g Glukose durchgeführt. Die Patienten wurden aufgefordert, mindestens 3 Tage vor der Belastung täglich etwa 180 g Kohlenhydrate aufzunehmen, was bei durchschnittlicher Ernährungsweise einem KH-Anteil von 45 % entspricht (44).

Die Bestimmung des Blutzuckers erfolgte aus dem Kapillarblut. Die Glukosemenge wurde in 250 ml mit Zitronetten aromatisiertem Wasser gelöst und die Glukoselösung unmittelbar nach Ent-

TABELLE 1: Klinische Daten der Patienten (Mittelwerte $\pm$ S.D.)

n		70 (17 ♂, 53 ♀)
Alter		45 $\pm$ 12 Jahre
Größe		162 $\pm$ 10 cm
Körpergewicht		100 $\pm$ 18 kg
Relatives Körpergewicht nach BROCA		+77 $\pm$ 31 %
Oraler 100 g Glukose-Toleranz-Test		
Blutglukose nüchtern		
nach 30'		95 $\pm$ 17 mg %
nach 60'		165 $\pm$ 28 mg %
nach 90'		184 $\pm$ 27 mg %
nach 120'		176 $\pm$ 29 mg %
nach 180'		155 $\pm$ 27 mg %
		112 $\pm$ 29 mg %
K _a		2,72 $\pm$ 0,34
Dauer der Behandlung in der Über- gewichtigen-Ambulanz		6 (Bereich 0,5 - 20) Monate
Δt		4,6 $\pm$ 1,3 Jahre (2 - 7 Jahre)

Δt = Zeitraum zwischen erstem und zweitem Glukose-Toleranz-Test
 K_a = Fläche unter der Glukose-Konzentrations-Zeit-Kurve über 3 Stunden
nach peroraler Belastung mit 100 g Glukose

nahme des Nüchternblutzuckers verabreicht. Weitere Blutzuckerentnahmen erfolgten nach 30, 60, 90, 120 und 180 Minuten. Die Messung der Blutzuckerkonzentrationen wurde nach GRADY und LAMAR mittels Autoanalyser (19) "Technicon" durchgeführt. Ausgewertet wurde der Glukosetoleranztest nach Empfehlungen der American Diabetes Association (9) und den Angaben von SCHILLING et al. (44). Als obere Grenzwerte galten folgende von SCHILLING ermittelten Blutzuckerkonzentrationen:

0 Min.:	90 mg %
30 Min.:	170 mg %
60 Min.:	160 mg %
90 Min.:	140 mg %
120 Min.:	135 mg %
180 Min.:	105 mg %

Lagen 3 der Werte oberhalb des Normbereiches, war die Glukosebelastung als pathologisch zu bewerten. Diese Bedingungen entsprechen weitgehend den 1969 von der American Diabetes Association aufgestellten Forderungen.

Zusätzlich wurde entsprechend den Empfehlungen von BAGDADE et al. (3) nach REMACLE (40) für diejenigen Glukosebelastungen, für die die angegebenen sechs Blutglukosebestimmungen vorlagen, das Flächenintegral K_a unter der Blut-Glukose-Konzentrations-Zeit-Kurve bestimmt.

Der Normalwert der Konstanten K_a , der bei Untersuchungen von 88 stoffwechselgesunden Patienten festgestellt wurde, beträgt 1,877 mit einer doppelten Standardabweichung von $\pm 0,523$ (40). Die Flächenintegrale wurden mit einem Haff-Planimeter ermittelt.

3. Bestimmung des Körpergewichtes

Die Messung des Körpergewichtes erfolgte jeweils morgens nüchtern, in leichter Oberbekleidung und ohne Schuhe. Das

Das relative Gewicht wird in Prozent des Sollgewichtes nach BROCA (zitiert nach RIES, 41) angegeben. Dabei wurde berücksichtigt, daß das Sollgewicht weiblicher Personen bei gleicher Größe 10 % unter dem männlicher Personen liegt.

4. Bewertung der familiären Diabetesbelastung

Eine familiäre Diabetesbelastung wurde bei den Patienten angenommen, bei denen anamnestisch in der Blutsverwandtschaft erster Ordnung ein Diabetes mellitus aufgetreten war (Kinder, Geschwister, Eltern, Großeltern, Geschwister der Eltern).

5. Statistik

Zur statistischen Beurteilung der Daten wurden Streuungen, Signifikanzen und Korrelationen berechnet. Die Berechnung der Signifikanzen erfolgte nach dem Student-Test. Im Falle der Korrelationsfunktion $y = a + bx$ wurde die statistische Signifikanz des Regressionskoeffizienten r angegeben.

$\bar{x}$ = Mittelwert der Einzelwerte

n = Anzahl der Einzelwerte

s = Streuung (= Wurzel aus s^2 , s^2 = Varianz der Einzelmessung)

r = Korrelationskoeffizient

p = Signifikanz

$$1. \text{ Streuung} \quad S = \sqrt{\frac{S_Q}{n-1}}$$

$$\text{dabei ist } S_Q = Sx^2 - Sx \cdot \bar{x}$$

Sx = Summe aller Einzelwerte

Sx^2 = Summe der quadrierten Einzelwerte

$$2. \text{ Student-Verteilung} \quad t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{SD}$$

dabei ist SD = Standardabweichung

$$SD = \sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}$$

3. Korrelationskoeffizient

$$r = \frac{S_{xy}}{S^2_x} \cdot \frac{S_{xy}}{S^2_x}$$

x und y entsprechen hier den zu korrelierenden Paaren x und y.

Angaben über die Signifikanz p wurden den wissenschaftlichen Tabellen der Firma Geigy entnommen.

Gewichtsabnahmen wurden in Relativprozenten des initialen Übergewichtes oder in kg mit positivem Vorzeichen angegeben. Gewichtszunahmen gegenüber dem Ausgangsgewicht gingen als negative Reduktion in die Berechnung mit ein. Verbesserungen der Glukosetoleranz wurden als $^{+\Delta}K_a$, Verschlechterungen der Glukosetoleranz als $^{-\Delta}K_a$ angegeben.

C) ERGEBNISSE

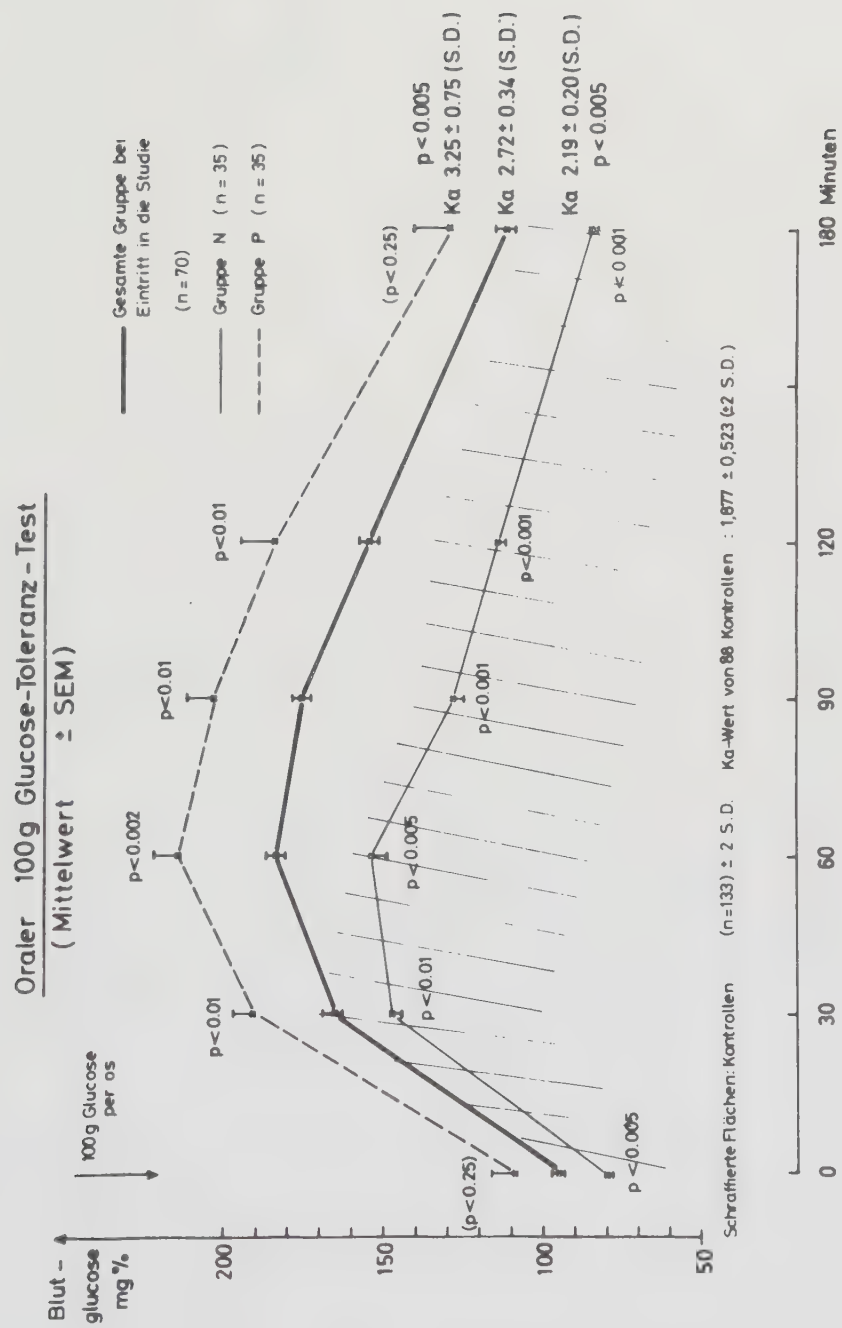
1. Veränderungen der Glukosetoleranz

An unseren adipösen Patienten mit gestörter Glukosetoleranz führten wir nach durchschnittlich 4,6 Jahren eine Nachuntersuchung des Gewichts und der Glukosetoleranz durch. Aufgrund der Ergebnisse der oralen Glukosebelastung bei dieser Nachuntersuchung läßt sich das Patientenkollektiv in 2 Untergruppen von je 35 Patienten unterteilen. Bei den 35 Patienten der Gruppe N zeigt sich eine Normalisierung der zuvor pathologischen Glukosetoleranz. In Gruppe P wird eine signifikante Verschlechterung der Glukosetoleranz festgestellt, die bei 10 Patienten dieser Gruppe zur Entwicklung eines klinisch manifesten Diabetes mellitus führte (Blutzuckerkonzentrationen nüchtern über 120 mg % und/oder 2 Stunden postprandial über 180 mg %).

Die Verbesserung der Glukoseintoleranz in Gruppe N kann für alle 6 Meßwerte der oralen Glukosebelastung gesichert werden. Jeder einzelne Wert ist gegenüber den Ergebnissen bei der Erstbelastung signifikant erniedrigt, insbesondere die Blutzuckerkonzentrationen nach 90, 120 und 180 Min. In Gruppe P läßt sich die deutlichste Verschlechterung für die Blutzuckerwerte nach 30, 60, 90 und 120 Minuten feststellen. Am eindrucksvollsten werden diese Veränderungen durch die entsprechenden mittleren Flächenintegrale K_a dargestellt. Zu Beginn unserer Verlaufsstudie betrug K_a für das Gesamtkollektiv 2,72. Der K_a -Wert der Gruppe P beträgt nach ca. 5 Jahren 3,25, während für Gruppe N ein Wert von 2,19 ermittelt wurde (Abb. 1).

Betrachtet man die klinischen Daten unserer Patienten zu Beginn der Untersuchungen, zeigt sich, daß hinsichtlich Größe, Körpergewicht und Ausmaß der Glukosetoleranzstörung kein Unterschied zwischen Gruppe N und Gruppe P besteht.

Abbildung 1:



Ein geringer, aber statistisch nicht signifikanter Unterschied bestand im relativen Ausgangsübergewicht sowie im Geschlechtsverhältnis. Gruppe P umfaßte 29 Frauen gegenüber 24 Frauen in Gruppe N. Weiterhin bemerkenswert war eine stärkere Tendenz zur familiären diabetischen Belastung in Gruppe P (21 %) im Vergleich zu Gruppe N (13 %). Entscheidend war jedoch das unterschiedliche Gewichtsverhalten bei der Gruppen bei der Kontrolluntersuchung. Die Gewichtsabnahme der Gruppe N war mit 22 % des initialen Übergewichtes signifikant größer als in Gruppe P. Die Gewichtsabnahme der Gruppe P betrug lediglich 9 % des initialen Übergewichtes und war somit statistisch nicht signifikant (Tabelle 2). Dieser Unterschied in der Gewichtsreduktion wird noch deutlicher, wenn man 2 Untergruppen der Kollektive N und P gebildet aus jeweils 21 Patienten mit identischem initialen Übergewicht, vergleicht. Dabei zeigt sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen sowohl auf der Basis der absoluten (9,6 kg gegenüber 3,0 kg; $p < 0,0005$) als auch der relativen Gewichtsreduktion (25,4 % gegenüber 7,2 %; $p < 0,0005$). Bezüglich der klinischen Daten unterscheiden sich die 10 Patienten, bei denen es zur klinischen Manifestation eines Diabetes mellitus gekommen ist, mit einem Anfangsübergewicht von im Mittel 86,9 %, einem mittleren Lebensalter von 48 Jahren und einer durchschnittlichen Gewichtsabnahme von 4,2 kg nicht von den übrigen Patienten der Gruppe P.

2. Korrelation zwischen Veränderung des Körpergewichts und der Glukosetoleranz

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde ausgehend vom Gesamtkollektiv die Beziehung zwischen dem Gewichtsverhalten und den Glukosetoleranzveränderungen ΔK_a untersucht. 11 Patienten konnten nicht berücksichtigt werden, da der Vergleich der Flächenintegrale aufgrund vereinzelt fehlender Blutzuckerbestimmungen während des Glukosetoleranztestes nicht möglich war. Bei der Auswertung des verbleibenden Kollektivs von 59 Patienten ergibt sich eine schwache aber signifikante Korrelation (Kor-

TABELLE 2: Klinische Daten der Patienten von Gruppen P und N
(Mittelwerte $\pm$ S.D.)

	Gruppe N (n = 35, 11 ♂, 24 ♀)	Gruppe P (n = 35, 6 ♂, 29 ♀)	für Mittel- wertdiffe- renz
<u>I. Daten beim Eintritt in die Studie</u>			
Alter in Jahren	45	45	-
Größe in cm	164	160	-
Körpergewicht in kg	100,3	99,3	-
Relatives Körpergewicht nach BROCA in %	+ 69,6	+ 83,8	-
Familiäre Diabetes Belastung (% der Fälle)	13 %	21 %	-
Peroraler 100 g Glukose-Toleranz-Test (Ka-Wert)	2,71	2,73	-
<u>II. Daten bei Nachuntersuchung</u>			
Zeitraum zwischen Erst- und Nachuntersuchung	4,8	4,5	-
Gesamter Gewichtsverlust ausgedrückt in kg ausgedrückt in % des anfänglichen Übergewichts	8,7	4,4	-
Peroraler 100 g Glukose-Toleranz-Test (Ka-Wert)	22,4	8,6	p < 0,01
	2,19	3,25	p < 0,001

relation I, Abb. 2) zwischen Gewichtsverlust und Verbesserung der Glukosetoleranz.

3. Einfluß des initialen Übergewichtes

Eine detailliertere Analyse der klinischen Daten zeigt allerdings, daß für eine Untergruppe bestehend aus 13 Patienten mit einem initialen Übergewicht von über 100 % eine Korrelation zwischen Gewichtsverlust und Glukosetoleranzverbesserung nicht besteht (Tab. 3).

Die übrigen 46 Patienten mit einem initialen Übergewicht von weniger als 100 % weisen eine wesentlich engere Korrelation zwischen Gewichtsabnahme und Verbesserung der Glukosetoleranzstörung auf als das gesamte Patientenkollektiv ($2p < 0,001$ gegenüber $0,05 > 2p > 0,01$). In der Abb. 2 wird die Patientengruppe mit einem Ausgangsübergewicht von weniger als 100 %, zeichnerisch dargestellt durch die unterbrochene Linie, dem Gesamtkollektiv gegenübergestellt (durchgezogene Linie). Es wird deutlich, daß ein substantieller Gewichtsverlust von etwa 9 kg erforderlich war, um nach Ablauf von 5 Jahren eine signifikante Verbesserung der Glukosetoleranz von etwa $\Delta K_a - 0,5$ zu erreichen. Andererseits läßt sich zeigen, daß Gewichtskonstanz oder Gewichtszunahme nach 5 Jahren eine weitere Verschlechterung der Glukosetoleranz bedeuten.

4. Einfluß des Lebensalters

Die Altersabhängigkeit des Effekts der Gewichtsreduktion auf die Glukosetoleranzstörung zeigte sich bei Betrachtung von zwei Kollektiven, bestehend aus je 12 Patienten mit einem identischen Ausgangsübergewicht. Die Gruppe, deren mittleres Lebensalter bei Eintritt in die Verlaufsstudie 38 Jahre betrug, wies eine hochsignifikante Korrelation zwischen dem Gewichtsverlust und der Glukosetoleranzverbesserung auf. Eine derartige Beziehung konnte für die über 50 Jahre alten Patienten nicht festgestellt werden (Tab. 4).

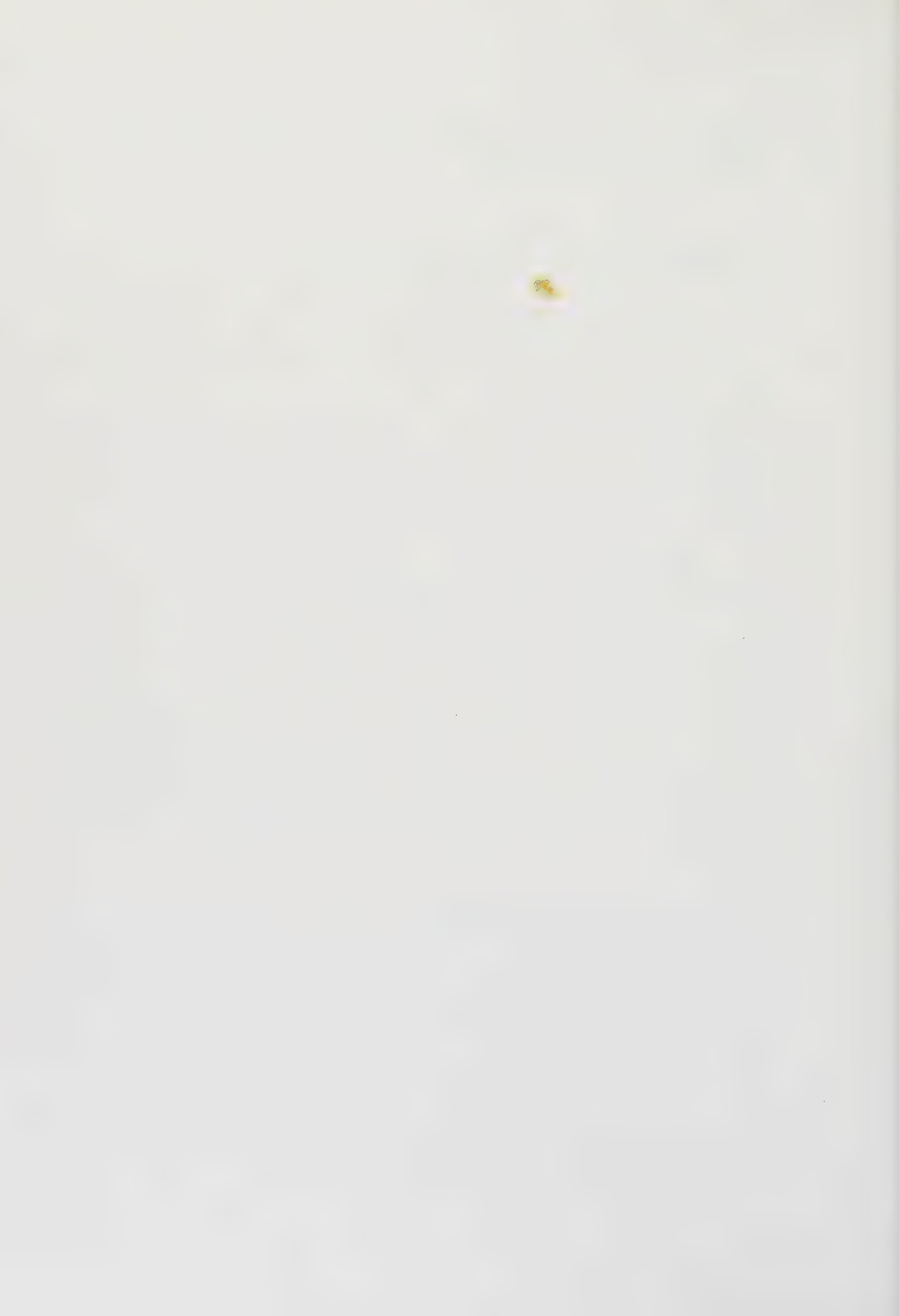
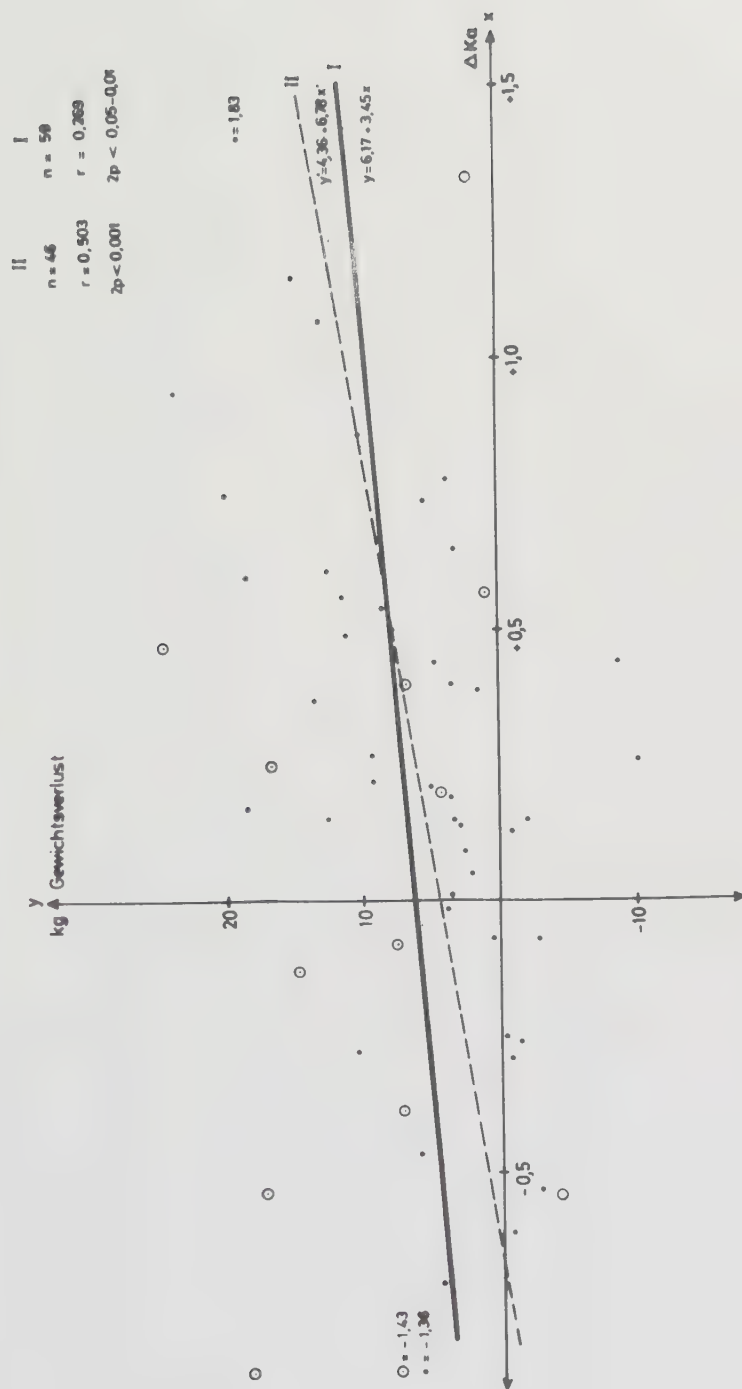


Abbildung 2:

Korrelation zwischen Gewichtsverlust (ausgedrückt in kg) und
Verbesserung der Glucose-Toleranz (ausgedrückt in ΔKa)



Korrelation I : Gesamtkollektiv

Korrelation II: Teilkollektiv unter Ausschluß v. 13 Patienten mit einem initialen Übergewicht von über + 100 %.

○ Patienten mit einem initialen Übergewicht von über + 100 %.

TABELLE 3: Einfluß des initialen Übergewichts (Mittelwerte $\pm$ SD)
 Korrelation r zwischen Gewichtsverlust (in kg) und Verbesserung der
 Glukosetoleranz (in ΔK_A)

	n	Alter in Jahren	Korrelationskoeffizient r	P (für die Korrelation)
Gesamtkollektiv	59	44,7 $\pm$ 13,0	0,263	0,05 - 0,01
< + 60%*	24	40,6 $\pm$ 14,7	0,5268	0,01 - 0,001
+ 60% - + 80%*	8	46,9 $\pm$ 12,8	0,8	0,05 - 0,01
+ 80% - + 100%*	14	45,5 $\pm$ 11,9	0,544	0,05 - 0,01
> + 100%*	13	50,0 $\pm$ 9,0	0,004	-

* Initiales relatives Übergewicht.

TABELLE 4: Einfluß des Lebensalters
(Mittelwerte $\pm$ S D)

Korrelation r zwischen Gewichtsverlust (in kg) und Verbesserung der Glukosetoleranz (in ΔK_a)

	Alter der Patienten	
	< 50 Jahre	> 50 Jahre
Initiales relatives Übergewicht	+ 68 $\pm$ 19 %	+ 69 $\pm$ 15 %
Initiales Alter in Jahren	38 $\pm$ 9	58 $\pm$ 6
n	12	12
r	0,8655	0,233
2 p	< 0,001	> 0,1

5. Einfluß der familiären Diabetesbelastung

Eine entsprechende Patientengruppe mit familiärer diabetischer Belastung bei einem initialen Übergewicht von weniger als 100 % und einem Lebensalter unter 50 Jahren war mit 8 Patienten zu klein, um eine statistisch zu sichernde Aussage machen zu können. Eine Tendenz bezüglich eines Einflusses der familiären Diabetesbelastung auf die Korrelation zwischen Gewichtsverhalten und Verbesserung der Glukosetoleranz zeichnete sich jedoch nicht ab.

D) D I S K U S S I O N

1. Methode der Glukosetoleranzbestimmung

Der Wert einer oralen Glukosebelastung als einmalige Kontrolle des Blutzuckerverhaltens ist umstritten (44, 17, 35), da abgesehen von methodischen Fehlerquellen die Reproduzierbarkeit von verschiedenen Faktoren abhängig ist. Von Bedeutung für den Ausfall einer peroralen Glukosebelastung sind u.a.: körperliche Inaktivität (5), fieberhafte Erkrankungen, medikamentöse Beeinflussung, Menstruation und allgemein jede akute Streßsituation (46).

Insbesondere wurde mehrfach untersucht, inwieweit die Ernährung an den Tagen vor einer Glukosebelastung den Ausfall eines Glukosetoleranztestes beeinflußt (47, 48, 22). Besondere Bedeutung erhält hier der Kohlenhydratanteil der Nahrung. Eine kurzfristige Senkung der Kohlenhydratzufuhr führt zu diabetischem Verlauf der Blutzuckerkurve (10), übermäßige Kohlenhydratzufuhr an den Tagen vor der Belastung aufgrund einer reaktiv vermehrten Insulinausschüttung zu niedrigen Blutzuckerwerten (49). Ohne eine entsprechende Vorbereitungsdiät ist nach CONN die Beurteilung der individuellen Glukoseverwertung nicht möglich (10).

Nach Untersuchungen von WILKERSON (49) ist bei einer durchschnittlichen Ernährungsweise ein ausreichender Kohlenhydratanteil in der Nahrung gewährleistet, so daß auf eine vorbereitende Diät verzichtet werden kann.

Hinsichtlich der zu verabreichenden Glukosemenge sind die Meinungen noch uneinheitlich. Allerdings werden Belastungen mit 25 (36), 75 g Glukose (46) oder 1,5 g Glukose pro kg Körpergewicht (16), sowie Doppelbelastungen mit 50 g Glukose (14) heute seltener durchgeführt, während Belastungen mit 50 g (31) oder mit 100 g (29, 37) als einzeitige Belastung vorgezogen werden.

Zu diagnostischen Zwecken sollte nach FÖRSTER et al. (18) eine 100 g-Belastung durchgeführt werden, um eine möglichst

maximale Stimulation der Insulinsekretion zu erreichen. Zur Früherkennung pathologischer Reaktionen und zur Verlaufsbeobachtung von Glukosetoleranzstörungen wird in der klinischen Diagnostik allgemein eine perorale Belastung mit 100 g Glukose bevorzugt.

Entsprechend den positiven Erfahrungen wurde in der Stoffwechselambulanz der II. Medizinischen Universitätsklinik Düsseldorf routinemäßig eine perorale Belastung mit 100 g Glukose zur Erfassung einer verminderten Kohlenhydrattoleranz durchgeführt und nach den Empfehlungen der American Diabetes Association (9) und den Angaben von SCHILLING et al. (44) ausgewertet. Die Patienten hatten 3 Tage vor der Belastung ausreichend kohlenhydrathaltige Nahrungsmittel zu sich genommen und eine Nüchternperiode von mindestens 12 Stunden eingehalten. Fieberhafte Erkrankungen, funktionelle oder organische Magenerkrankungen, medikamentöse Beeinflussung, körperliche Inaktivität und akute Streßsituationen waren weitgehend ausgeschlossen. Die für eine Verlaufsbeurteilung wichtigen Grundbedingungen waren somit bei der Vorbereitung, Ausführung und Bewertung der Glukosebelastung konstant und ermöglichten eine vergleichende Beurteilung der Ergebnisse.

2. Diskussion der Ergebnisse

Die Feststellung des Hyperinsulinismus bei Adipositas (2, 11, 27, 30) förderte die Diskussion über pathophysiologische Zusammenhänge zwischen dem Auftreten des Übergewichtes und dem Erwachsenenenddiabetes. Der bei Fettsüchtigen erhöhte Insulinspiegel spricht bei gleichzeitig vorhandener Glukoseintoleranz für eine relative Unterempfindlichkeit der peripheren Gewebe gegenüber Insulin. Die Ursachen dieser Insulinresistenz bei Adipositas sind völlig ungeklärt.

Bereits 1935 deutete OGILVIE (39) in seinen Untersuchungen darauf hin, daß bei Übergewichtigen die Entstehung eines klinisch manifesten Diabetes mellitus dadurch erklärt werden könne, daß zumindest bei gleichzeitig bestehender Schwäche des Inselapparates die Insulinproduktion in den β -Zellen im Laufe der Zeit eingeschränkt bzw. erschöpft werden kann. Verlaufsstudien zur Prognose der Glukosetoleranzstörung übergewichtiger Personen liegen jedoch kaum vor. Nach Beobachtungen von JOHN (25) an einem Patientenkollektiv von 55 Personen mit gestörter Glukosetoleranz über einen Zeitraum von 25 Jahren manifestierte sich in 60 % der Fälle ein klinischer Diabetes mellitus, wobei das Vorliegen der Fettsucht als maßgeblicher Manifestationsfaktor angesehen wurde. Nicht untersucht wurde in einer Studie von McCULLAGH et al. (34) der Zusammenhang zwischen Gewichtsverhalten und evtl. Glukosetoleranzänderungen bei 200 Patienten mit gestörter Glukosetoleranz, wovon 10 % zu Beginn der Untersuchungen einen manifesten Diabetes mellitus aufwiesen. 10 - 20 Jahre nach Feststellung der Glukosetoleranzstörung war in 29 % der Fälle ein manifester Diabetes mellitus aufgetreten.

Eine retrospektive Untersuchung von OGILVIE (39) an 65 adipösen Patienten zeigte, daß sich nach einer Fettsuchtdauer von insgesamt 12 bis 18 Jahren ein klinisch manifester Diabetes mellitus entwickelt hatte.

In einem Fall konstanter Fettsucht stellte ALLISON (1) bei Beobachtung über einen Zeitraum von 10 Jahren eine zunehmende Verschlechterung der Glukosetoleranz fest. - Die vorliegenden Ergebnisse der Verlaufsbeobachtung von Gewichtsverhalten und Glukosetoleranzstörung bei 35 exzessiv übergewichtigen Personen (Gruppe I) zeigen, daß bei konstanter Fettleibigkeit über durchschnittlich 5 Jahre eine signifikante Verschlechterung der Glukosetoleranz auftritt. 30 % dieser Patienten entwickelten einen manifesten Diabetes mellitus. Ein

Einfluß des Altersprozesses auf die Entwicklung der Glukoseintoleranz dürfte entsprechend neuerer Untersuchungen (45, 13) unter den Bedingungen dieser Studie als zusätzlicher Faktor auszuschließen sein. Insgesamt ergaben sich außer der vorhandenen Fettsucht keine Hinweise auf Faktoren, die die Manifestation eines Diabetes mellitus hätten begünstigen können.

Bereits seit Jahrzehnten ist bekannt, daß eine Gewichtsabnahme einen positiven Effekt auf eine gestörte Glukosetoleranz ausübt (1, 38). Schließlich wurde in zahlreichen Arbeiten dokumentiert, daß eine Reduktion des Körpergewichtes ebenso andere Stoffwechselvorgänge günstig beeinflußt.

(Verbesserung oder Normalisierung des Hyperinsulinismus und der Hyperlipämie, 4, 6, 8, 12, 26).

Dabei steht die Wirkung der Gewichtsreduktion auf den Kohlenhydratstoffwechsel (22, 31, 43) im Vordergrund. In den entsprechenden Untersuchungen wurden die einzelnen Patienten oder Patientengruppen jedoch meist nur über eine kurze Zeit beobachtet und somit konnten Aussagen über Langzeiteffekte der Gewichtsreduktion, unabhängig von der veränderten Nahrungszusammensetzung, nicht gemacht werden. Lediglich HEWING et al. (20) konnten bei 24 Patienten bei einer Nachuntersuchung 4 Jahre nach Gewichtsreduktion den Langzeiteffekt des Gewichtsverhaltens auf den Nüchternblutzucker nachweisen.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse unserer Untersuchung wird die besondere Bedeutung einer Langzeitbeobachtung von Gewichtsverhalten und Glukosetoleranz für eine prognostische Aussage offensichtlich. Während bei 35 Patienten unseres Gesamtkollektivs bei Gewichtskonstanz eine signifikante Verschlechterung der Glukosetoleranz aufgetreten war (Patientengruppe P), wurde bei den 35 Patienten der Gruppe N mit einer signifikanten Gewichtsabnahme von 20 % des initialen Übergewichtes eine gleichfalls signifikante Verbesserung der zuvor erheblich gestörten Glukosetoleranz deutlich. Die Patienten der

Gruppe N unterschieden sich zu Beginn unserer Untersuchungen weder in Ausgangsübergewicht, noch in Größe, Alter und Ausmaß der Glukosetoleranzstörung von der Patientengruppe P. Mit einer durchschnittlichen Gewichtsreduktion von 9 kg erreichte somit die Patientengruppe N nach 5 Jahren eine Normalisierung der Glukosetoleranz, gegenüber der deutlichen Verschlechterung der Glukosetoleranz bei den Patienten mit unverändertem Körpergewicht.

Diese Verlaufsstudie zeigt, daß ein substantieller Gewichtsverlust Voraussetzung für eine nachhaltige Verbesserung der Glukosetoleranz auf längere Sicht ist. Diese Feststellung steht im Gegensatz zu klinischen Erfahrungen, die lediglich auf Kurzzeitbeobachtungen basieren.

Es ergibt sich aus der entsprechenden Korrelationsfunktion, daß eine signifikante Verbesserung der Glukosetoleranz um einen Wert von 2 SD des Glukosetoleranz-Flächenintegrals entsprechend etwa $\Delta K_a - 0,5$, die Reduktion des Körpergewichtes um ca. 9 kg erforderlich macht, was bezogen auf die Daten dieser Studie einer Reduktion des initialen Übergewichtes von etwa 20 % entspricht.

Wie im Ergebnisteil aufgeführt, zeigte die detaillierte Auswertung der Daten, daß bei der Patientengruppe mit einem initialen Übergewicht von mehr als 100 % und einem Lebensalter über 50 Jahre, der oben angeführte günstige Effekt der Gewichtsreduktion auf die Glukosetoleranzstörung nicht nachweisbar ist. Die Korrelation zwischen Gewichtsverhalten und Glukosetoleranzänderung war in diesen Fällen nicht signifikant. Der anhaltende Erfolg einer Gewichtsreduktion ist somit für diese Patienten fragwürdig, wenngleich dahingestellt bleiben muß, ob nicht durch eine wesentlich stärkere Gewichtsabnahme auch für diese Patienten die Möglichkeit einer Verbesserung ihrer diabetischen Stoffwechsellage besteht. Im Sinne der erwähnten "Erschöpfungstheorie der β -Zelle" könnte als Ursache hierfür angenommen werden, daß die Dauer der Fett-

sucht bei diesen Patienten der Effektivität der Gewichtsabnahme entgegenwirkt. Die anamnestischen Angaben erscheinen jedoch nicht ausreichend, um diese Annahme zu erhärten. Entsprechend den Untersuchungen von JACKSON et al. (22) ist zu erwähnen, daß zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung die Patienten der Gruppe N, deren Glukosetoleranz sich durch substantielle Gewichtsabnahme normalisiert hatte, auch weiterhin eine erhebliche Adipositas aufweisen.

Die Ergebnisse der vorliegenden prospektiven Studie über 5 Jahre zeigen, daß auf Dauer nur ein substantieller Gewichtsverlust zur Verbesserung der Glukosetoleranz bei Adipositas führen kann. Bei Patienten mit einem Übergewicht von über + 100 % und einem Alter von mehr als 50 Jahren sind die Aussichten auf eine anhaltende Verbesserung der Glukosetoleranz durch Gewichtsreduktion unsicher.

E) Z U S A M M E N F A S S U N G

Wir führten an 70 exzessiv übergewichtigen Patienten mit subklinischem Diabetes mellitus eine Verlaufsstudie über 5 Jahre durch. Hinsichtlich Alter, Ausgangsübergewicht und Ausmaß der Glukosetoleranzstörung bestanden bei unseren Patienten zu Beginn der Studie keine Unterschiede.

Nach Ablauf der Beobachtungszeit war bei 35 Patienten eine weitere Verschlechterung der Glukosetoleranz eingetreten, bei 10 Patienten dieser Gruppe hatte sich ein klinisch-manifester Diabetes mellitus entwickelt. Die restlichen Patienten normalisierten ihre Glukosetoleranz.

Ein Vergleich beider Gruppen ergab eine Normalisierung der Glukosetoleranz nur bei den Patienten, die eine signifikante Gewichtsreduktion von ca. 20 % des initialen Übergewichtes erzielten. Bei den 35 Patienten, die keine signifikante Gewichtsabnahme erreichten, trat eine weitere Verschlechterung der Glukosetoleranz auf.

Eine solche Korrelation zwischen Glukosetoleranz und Gewichtsverlust konnte für Untergruppen, bestehend aus Patienten, deren initiales Übergewicht über 100 rel.% lag und bei Eintritt in die Studie über 50 Jahre alt waren, nicht nachgewiesen werden.

Diese Ergebnisse demonstrieren, daß bei extrem adipösen Patienten mit subklinischem Diabetes mellitus ein Fortbestehen des Übergewichtes oder eine nur geringe Gewichtsabnahme über 5 Jahre mit einer weiteren Verschlechterung der Glukosetoleranz einhergeht und in 30 % der Fälle zur Entwicklung eines klinisch manifesten Diabetes mellitus führt.

Eine Normalisierung der Glukosetoleranz wird nur durch einen substantiellen Gewichtsverlust erzielt.

Bei Patienten mit einem Übergewicht von über + 100 % und einem Alter von mehr als 50 Jahren sind die Aussichten auf eine anhaltende Verbesserung der Glukosetoleranz durch Gewichtsreduktion unsicher.

F) L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1) ALLISON, R.S.: Carbohydrate tolerance in overweight and obesity.
Lancet I (1927), 537.
- 2) BAGDADE, J.D.,
BIERMAN, E.L.,
PORTE jr., D.: The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and non-diabetic subjects.
J. Clin. Invest. 46 (1967), 1549.
- 3) BAGDADE, J.D.,
PORTE jr., D.,
BIERMAN, E.L.: The interaction of diabetes and obesity on the regulation of fat mobilization in man.
- 4) BAGDADE, J.D.,
PORTE, jr. D.,
BRUNZELL, J.D.: Basal and stimulated hyperinsulinism: Reversible metabolic sequelae of obesity.
J. Lab. Clin. Med. 83 (1974), 563.
- 5) BLOTNER, H.: Effect of prolonged physical inactivity on tolerance of sugar.
Arch. Int. Med. 75 (1945), 39.
- 6) BOSHELL, B.R.,
CHANDALIA, H.B.,
KREISBERG, R.A.,
RODDAM, R.F.: Serum insulin in obesity and diabetes mellitus.
Am.J.Clin.Nutr. 21 (1968), 1419.
- 7) BOUCHARDAT, A.: De la glycosurie ou diabète sucre.
Paris, 1875.
- 8) CAHILL, G.F. jr.,
HERRERA, M.G.,
MORGAN, A.P.,
SOELDNER, J.S.,
STEINKE, J.,
LEVY, P.L.,
REICHARD, G.A. jr.,
KIPNIS, D.M.: Hormone fuel interrelationship during fasting.
J. Clin. Invest. 45 (1966), 1751.

- 9) COMMITTEE ON STATISTICS OF THE AMERICAN DIABETES ASSOCIATION: Standardization of the oral glucose tolerance test. Diabetes 18 (1969), 299.
- 10) CONN, J.: Interpretation of the glucose tolerance test. The necessity of a standard preparatory diet. Am.J.Med.Sc. 199 (1940), 555.
- 11) DAWEKE, H.,
v.LANDEGHEM, H.,
BACH, I.,
ZIMMERMANN, H.,
BREITBACH, A.: Bestimmung der insulinähnlichen Aktivität und der physiologischen Insulinreserve bei Adipositas. Klin.Wschr. 43 (1965), 185.
- 12) EL KHODARY, A.Z.,
BALL, M.F.,
OWEISS, I.M.,
CANARY, J.J.: Insulin secretion and body composition in obesity. Metabolism 21 (1972), 641.
- 13) ERIKSEN, M.,
DECKERT, T.,
HANSEN, P.F.: Glukosetolerans hos 70-årige personer. Nordisk Medicin 83 (1970), 748.
- 14) EXTON, W.G.,
ROSE, A.R.: The two hour, two-dose dextrose tolerance test. Am.J.Clin.Path. 4 (1934), 381.
- 15) FARRANT, P.C.,
NEVILLE, R.W.J.,
STEWART, G.A.: Insulin release in response to oral glucose in obesity: The effect of reduction of body weight. Diabetologia 5 (1969), 198.
- 16) FREEDMAN, H.,
LOONEY, J.W.,
HOSKINS, R.G.: Spontaneous variability of oral glucose tolerance. J.Clin.Endocr. 2 (1942), 431.
- 17) FREEDMAN, I.R.,
BLACKARD, W.C.,
SAGEN, L.A.,
ISHIDA, M.,
HAMILTON, H.B.,
YALE, J.: The epidemiology of diabetes mellitus in Hiroshima and Nagasaki. Biol.Med. 37 (1965), 283.

- 18) FÖRTER, H.,
HASSELBECK, M.,
GESER, C.A.,
MEHNERT, H.: Vortrag: Dtsch.Diab.Ges.
Ulm, 1969.
- 19) GRADY, H.J.,
LAMAR, M.A.: Glucose termination by automatic
chemical analysis.
Clin.Chem. 5 (1959), 542.
- 20) HEWING, R.,
LIEBERMEISTER, H.,
DAWEKE, H.,
GRIES, F.A.,
GRÜNEKLEE, D.: Weight gain after low caloric diet:
Long term pattern of blood sugar,
serum lipids, ketone bodies and
serum levels.
Diabetologia 9 (1973), 197.
- 21) HIMSWORTH, H.P.: The influence of diet on the sugar
tolerance of healthy men and its refe-
rence to certain extrinsic factors.
Clin.Sc. 2 (1935), 67.
- 22) JACKSON, I.M.D.,
McKIDDIE, M.T.,
DUCHANAN, K.D.: Effect of fasting on glucose and
insulin metabolism of obese pa-
tients.
Lancet I (1969), 285.
- 23) JOHN, H.J. A summary of the findings in
1100 glucose tolerance estimations.
Endocrinology 13 (1929), 388.
- 24) JOHN, H.L.: Prediabetes: What becomes of them.
Am.J.Dig.Diseases 17 (1950), 219.
- 25) JOSLIN, E.P.: The Prevention of Diabetes mellitus.
J.Am.Ass. 76 (1921), 79.
- 26) KALKHOFF, R.K.,
KIM, H.J.,
CERLETTY, J.,
FERROU, C.A.: Metabolic effects of weight loss
in obese subjects.
Diabetes 20 (1971), 83.

- 27) KARAM, J.H.,
GRODSKY, G.M.,
FORSHAM, P.H.:
Excessive insulin response to
glucose in obese subjects as mea-
sured by immunochemical assay.
Diabetes 12 (1963), 197.
- 28) KARAM, J.H.,
GRODSKY, G.M.,
PÄVLATOS, F.C.,
FORSHAM, P.H.:
Critical factors in excessive
serum-insulin response to glucose.
Lancet I (1965), 286.
- 29) KNICK, B.:
Zur Chronopathologie des Diabetes
mellitus.
Vortrag 73. Tagg. Dtsch.Ges.Inn.Med.
April 1967.
- 30) KREISBERG, R.A.,
BOSHELL, B.R.,
PLACIDO, J.D.,
RODDAM, R.F.:
Insulin secretion in obesity.
New Engl.Med. 276 (1967), 314.
- 31) LAWRENCE, R.D.:
Symptomless glycosurias, differen-
tialisation of sugar tolerance test.
M.Clin.North America 31 (1947),
289.
- 32) LIEBERMEISTER, H.,
DAWEKE, H.,
GRIES, F.A.,
SCHILLING, W.H.,
GRÜNEKLEE, D.,
PROBST, G.,
JAHNKE, K.:
Einfluß der Gewichtsreduktion auf
Metabolite des Kohlenhydrat- und
Fettstoffwechsels und auf das Ver-
halten des Seruminsulinspiegels
bei Adipositas.
Diabetologia 4 (1968), 123.
- 33) LIEBERMEISTER, H.:
Die Therapie der Fettsucht.
Habil.-Schrift Düsseldorf 1968.
- 34) MacCULLAGH, E.P.,
FAWELL, W.N.,
DEL MAR, C.,
LANE, F.J.:
Significance of hyperglycemia
without glycosuria.
J.Am.Med.Ass. 156 (1954), 925.

- 35) MacDONALD, G.W.,
FISHER, G.F.,
BURNHAM, C.:
Reproducibility of the oral glucose tolerance test.
Diabetes 14 (1965), 473.
- 36) MacLEAN, H.,
DE WESSELOW, O.L.V.:
The estimation of sugar tolerance.
Quart.J.Med. 14 (1921), 103.
- 37) MOSENTHAL, H.O.,
BARRY, E.:
Criteria for and interpretation of normal glucose tolerance tests.
Ann.Intern.Med. 33 (1960), 1175.
- 38) NEWBURGH, L.H.,
CONN, J.W.:
A new interpretation of hyperglycemia in obese middle-aged persone.
J.A.Med.Ass. 112 (1939), 7.
- 39) OGILVIE, R.F.:
Sugar tolerance in obese subject.
A review of sixty-five cases.
Quart.J.Med.New Series 16 (1953), 345.
- 40) REMACLE, B.:
Vergleichende Untersuchungen mit der oralen und intravenösen Glukosebelastung unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Tolbutamidtests bei fettleibigen Personen.
Inaug.-Dissertation, Düsseldorf, 1968.
- 41) RIES, W.:
Fettsucht.
Verlag Johann Ambrosius Barth, Leipzig, 1970.
- 42) RULL, J.A.M.,
CONZALES MILIAN, H.,
ANIBRERA, R.,
LANO-CASTENEDA, O.:
Long term oral hypoglycaemie treatment in asymptomatic Diabetes.
Excerpta Medica International Congress Series No 137 (1968), 533.

- 43) SALANS, L.B.,
KNITTLE, J.L.,
HIRSCH, H.:
The role of adipose cell size and
adipose tissue sensitivity in the
carbohydrate intolerance of human
obesity.
J.Clin.Invest. 47 (1968), 153.
- 44) SCHILLING, W.H.,
OBERDISSE, K.,
HÜTER, K.A.,
BLANK, H.:
Vergleichende Untersuchungen mit der
oralen und intravenösen Glukosebe-
lastung zur Erfassung einer vermin-
derten Kohlenhydrattoleranz.
Diabetologia
- 45) SELTZER, H.S.:
Oral glucose tolerance tests. In:
Diabetes mellitus, diagnosis and treat-
ment, Vol. III. S.S. Fajans und K.E.
Süssman. Hrsg. Amer.Diabetes Ass.,
New York, 1971.
- 46) STICH, W.,
WOLF, G.:
Anwendung und Beurteilung der Trau-
benzuckerbelastungsproben.
Med.Welt 49 (1951), 1535.
- 47) SWEENEY, J.S.:
Dietary factors that influence the
dextrose tolerance test.
Arch. Int.Med. 40 (1927), 818.
- 48) TOLSTOI, E.:
Effect of an exclusive meat diet
lasting one year on the carbohydrate
tolerance of normal men.
J.Biol.Chem. 83 (1929), 747.
- 49) WILKERSON, H.L.C.,
BUTLER, F.K.,
FRANCIS, Y.O.S.:
The effect of prior carbohydrate
intake on oral glucose tolerance test.
Diabetes 5 (1960), 386.

Herrn Professor Dr. K. OBERDISSE, dem ehemaligen Direktor der II. Medizinischen Universitätsklinik Düsseldorf und Herrn Professor Dr. H.L. KRÜSKEMPER, dem geschäftsführenden Direktor der II. Medizinischen Universitätsklinik Düsseldorf danke ich für die freundliche Bereitstellung eines Arbeitsplatzes.

Herrn Professor Dr. F.A. GRIES danke ich für die Überlassung des Themas, Herrn Dr. Michael BERGER, Fräulein GAWEHNS und Fräulein SCHUMACHER für die wertvolle Hilfe bei der Bearbeitung und Auswertung der Ergebnisse.

LEBENS LAUF

6.11.1947	geboren in Radevormwald, Vater: George Phillip, Reinhardt, Ehefrau Gertrud, geb. von Gehlen.
1953 - 1957	Besuch der Volksschule in Radevormwald
1957 - 1961	Besuch der Städt. Realschule in Radevormwald
1961 - 1966	Besuch des Röntgen-Gymnasiums in Remscheid- Lennep (Neusprachliches Gymnasium)
5.11.1966	Schulabschluß (Reifeprüfung)
1966 - 1968	Studium der Veterinärmedizin an der Justus- Liebig-Universität in Gießen
1968 - 1973	Studium der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf
17.12.1973	Medizinisches Staatsexamen an der Universität Düsseldorf
1.4.1974 - 31.3.1975	Medizinalassistentenzeit im Bethesda-Kranken- haus in Wuppertal-Elberfeld
ab 1.4.1975	Assistentin der Abteilung für innere Medizin des Bethesda-Krankenhauses in Wuppertal-Elber- feld

